



TITLE:

# 膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究 第10報: 血清IAP, ASPについて

AUTHOR(S):

西尾, 正一; 尾崎, 祐吉; 和田, 誠次; 川喜多, 順二; 前川, 正信

CITATION:

西尾, 正一 ...[et al]. 膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究 第10報: 血清IAP, ASPについて. 泌尿器科紀要 1984, 30(4): 449-457

ISSUE DATE:

1984-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118164>

RIGHT:

# 膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究

## 第10報 血清 IAP, ASP について

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

西	尾	正	一
尾	崎	祐	吉
和	田	誠	次
川	喜	多	順
前	川	正	信

### STUDIES OF THE CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH URINARY BLADDER CARCINOMA X. EVALUATION OF SERUM IAP AND ASP LEVELS

Shoichi NISHIO, Yukichi OZAKI, Seiji WADA, Junji KAWAKITA  
and Masanobu MAEKAWA

*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School*

*(Chairman: Prof. M. Maekawa, M.D.)*

Serum levels of immunosuppressive acidic protein (IAP) and acid soluble glycoprotein (ASP) were measured in 48 patients with urinary bladder carcinoma and 51 control subjects.

Both IAP and ASP levels were significantly higher in the patients than in the control subjects, and the increase of these two serum substances seemed to be closely related to grading and staging of urinary bladder carcinoma.

In many patients, serum IAP and ASP levels decreased after resection of tumors. There was an inverse correlation between IAP or ASP level and phytohemagglutinin (PHA)-induced lymphocyte blastogenesis (stimulation index, SI). This suggested an immunosuppressive effect of these serum factors.

After chemotherapy of urinary bladder carcinoma, both IAP and ASP levels would decrease. It is suggested that serum IAP and ASP levels could be good indicators for evaluating the effect of chemotherapy.

**Key words:** Bladder carcinoma, Grade, Stage, IAP, ASP

### は じ め に

生体は元来、細菌などの外的刺激に対して抵抗する能力（免疫能）を有しているが腎不全患者ではその抵抗力が低下するといわれている<sup>1-3)</sup>。免疫能の低下する要因としては免疫担当細胞の減少、弱体化、細胞構成比（とくに、細胞サブセットの構成比）の変化など細胞側に原因する場合と、細胞の生活環境とも言うべき

血清組成の変化、すなわち、血清側に原因が存在する場合とが考えられる。既報にて、われわれは膀胱癌患者血清中に細胞性免疫反応を抑制する因子が存在することを示唆した<sup>4)</sup>。また文献的にも癌患者血清中には数多くの免疫抑制因子が増加するとされている<sup>5)</sup>。そこで今回、これら免疫抑制因子のうち immunosuppressive acidic protein (IAP) と acid soluble glycoprotein (ASP) について膀胱癌患者を対象とし

て測定したところ興味ある結果を得た。また癌治療の効果判定として応用しうるかいなかについての検討も試みた。

### 対象および方法

#### 1) 対象

対象とした症例は大阪市立病院に入院した膀胱癌患者48例で男子38例、女子10例、平均年齢65.8歳である。癌の組織学的所見はすべて移行上皮癌で、癌の深達度および悪性度の判定は膀胱癌取扱い規約に基づいておこなった。また対照症例として泌尿器科的良性疾患51例を選んだ。その内訳は男子44例、女子7例、平均年齢68.2歳である。

#### 2) 方法

血清 IAP 値の測定は田村らの方法に順じておこなった<sup>6)</sup>。すなわち、抗 IAP 血清含有アガロース平板 (IAP プレート、三光純薬 KK) のおのおの well に既知濃度液 (1,000  $\mu\text{g/ml}$ , 250  $\mu\text{g/ml}$ ) の被検血清を 5  $\mu\text{l}$  ずつ注入し 37℃ にて48時間反応させる。判定法は沈降輪の直径を測定し、既知濃度液より得られた検量線を用いて IAP 値を求めた。ASP 値の測定は過塩素酸 (PCA) 可溶性蛋白を Coomassive Brilliant Blue-G 250 (CBB-250) の酸性溶液を用いて呈色させる方法である<sup>7,8)</sup>。その操作法は標準液又は検体の 0.1 ml に 0.6 M の PCA 溶液 1.0 ml を加えよく混和し、室温にて 20 分間放置したのち 3,000

rpm にて 20 分間遠心分離する。ついでその上清の 0.2 ml をとり、これに CBB-G250 酸性溶液 3.0 ml を加え混和し室温にて 20 分間放置したのち分光光度計 (ダブルビーム分光光度計 100-60 形、日立製作所、東京) で波長 590 nm の吸光度 (OD) を測定する。標準溶液の測定値 (OD) より検量線を用いて検体の ASP 値を求める<sup>9)</sup>。本研究では血清  $\mu$  蛋白定量試薬 (ASPROGP、大塚アッセイ研究所、徳島) を用いておこなった。

### 結 果

#### 1) 膀胱癌患者における IAP 値

Fig. 1 は対照群、膀胱癌患者群における IAP 値を示す。対照群の平均値は 375.1  $\pm$  135.8  $\mu\text{g/ml}$  で、患者群全例の平均値は 786.1  $\pm$  387.7  $\mu\text{g/ml}$  であり患者群の IAP 値は対照群に比してあきらかに高値を示している ( $p < 0.001$ )。さらに癌深達度 (stage T1-T4) の別で検討すると Fig. 1 でみられるように T1 群の IAP 値は 380.6  $\pm$  121.9  $\mu\text{g/ml}$  で対照群との間に差を認めないが、T2, T3, T4 群の値はそれぞれ 723.2  $\pm$  317.3, 872.0  $\pm$  346.4, 1020.6  $\pm$  345.5  $\mu\text{g/ml}$  で T2 群以上の深達度を有する症例は対照群、T1 群に比較してあきらかに高い IAP 値を示している。また、T2-T3 群間、T3-T4 群間ではとくに差を認めないが T2-T4 群間では  $0.02 < p < 0.05$  の有意差をもって T4 群が高値を示している。同様に low stage

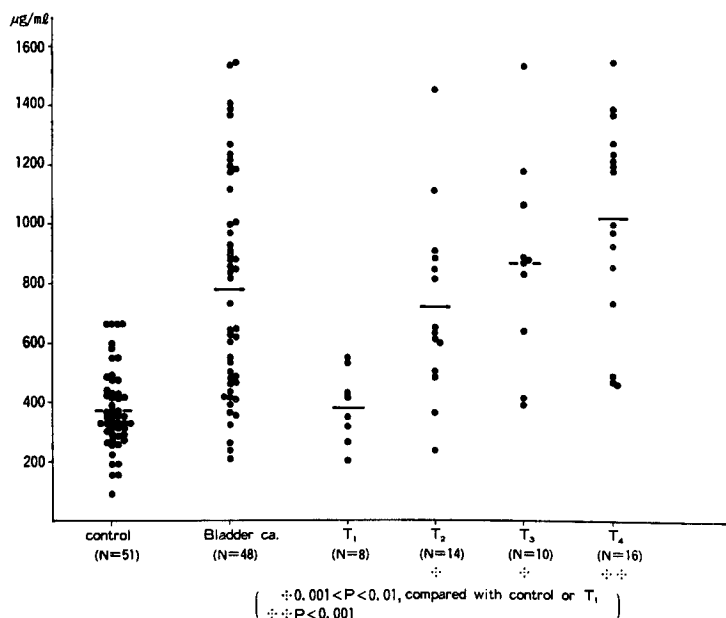


Fig. 1. IAP value of control subjects and patients with urinary bladder carcinoma

群 (T1, T2) と high stage 群 (T3, T4) の間でも有意差を認めている ( $p < 0.001$ ). つぎに腫瘍摘除の IAP 値に与える影響を検討したところ、Fig. 2 に示すとおり、手術前の IAP 値に比較して手術後は  $398.3 \pm 215.2$  と有意に低下している ( $p < 0.001$ ). これを個々の症例について術後の経時的変化をみると、

Fig. 3 に示すごとく多くの症例では術後 1 カ月以後に低下する傾向が認められる. また術後長期間観察しえた症例についてみると Fig. 4 で示すとうり T1, T2 群の大多数は術後 3 カ月以後において正常範囲内に改善している. また T3, T4 群の症例も 19 例中 12 例 (63.2%) は正常範囲内に入っている. つぎに、癌

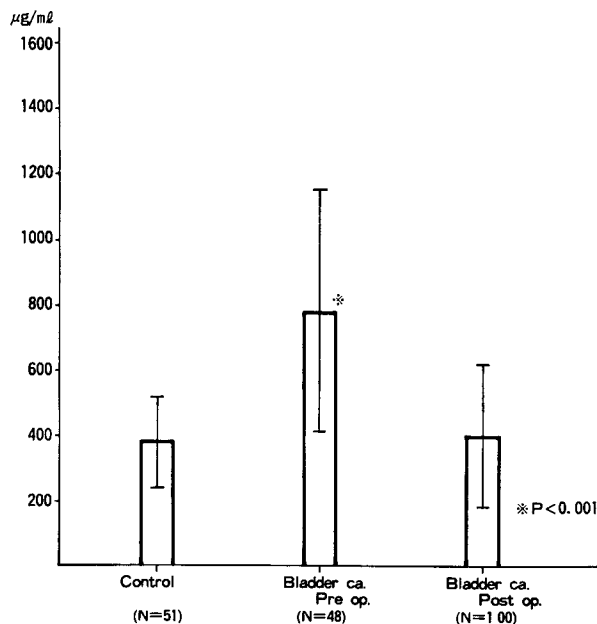


Fig. 2. Effect of operation on IAP value in patients with urinary bladder carcinoma

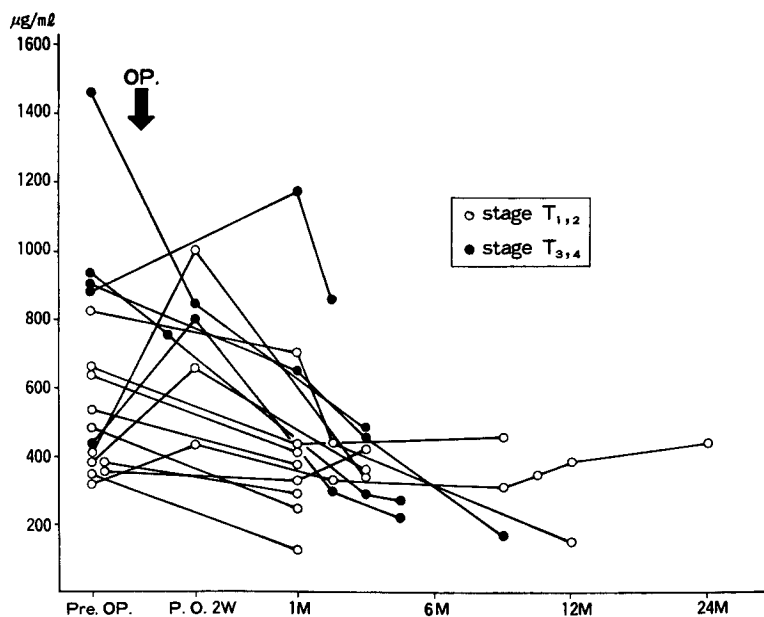


Fig. 3. Effect of operation on IAP value in followup cases

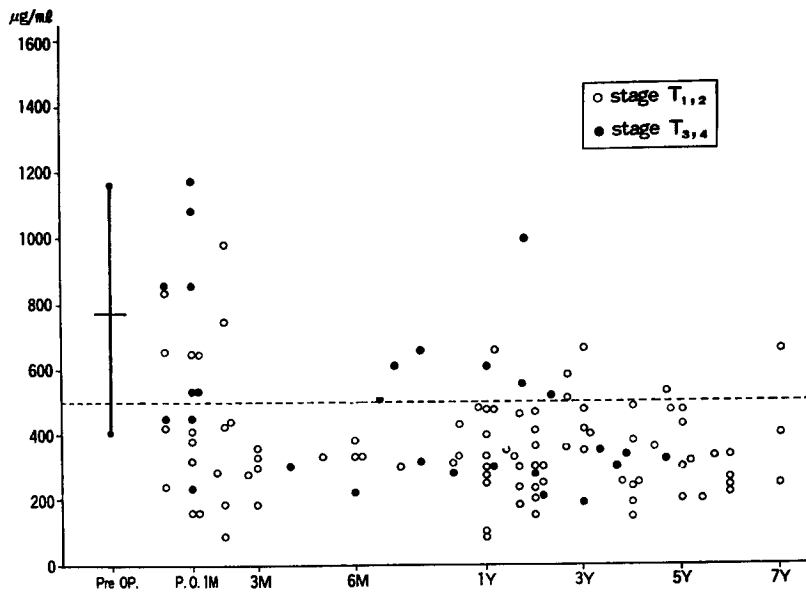


Fig. 4. IAP value of patients with urinary bladder carcinoma, pre- and post-operative course

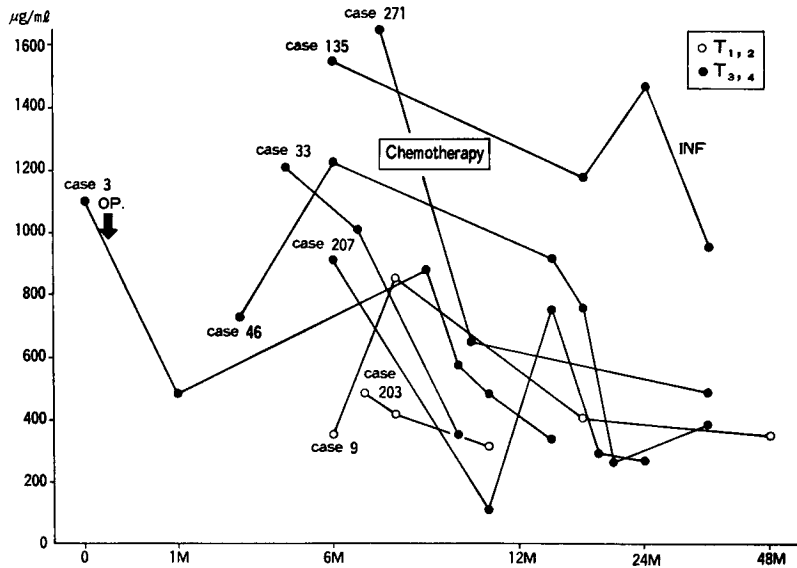


Fig. 5. Effect of chemotherapy on IAP value

化学療法を施行した場合の IAP 値の変化について検討したところ、Fig. 5 に示すように化学療法施行後に低下する症例が多く認められた。いっぽう、IAP 値と個体の細胞性免疫能を表示するとされている末梢血リンパ球の phytohemagglutinin (PHA) 刺激による幼若化率 (stimulation index, S.I.) との相関関係をみたところ Fig. 6 に示すごとく、IAP 値と SI 値の間には有意なる逆相関関係が認められた ( $r =$

$-0.62173$ )。

## 2) 膀胱癌患者における ASP 値

Fig. 7 は対照群46例および膀胱癌患者29例の ASP 値を比較検討したものである。対照群の ASP 値は  $71.8 \pm 23.4$  mg/dl、患者群では  $167.8 \pm 84.6$  mg/dl で患者群の ASP 値は有意差をもって高値を示している ( $p < 0.001$ )。また患者群を癌の深達度の別で比較すると対照群と T1 群の間には差がなく、T1 群と

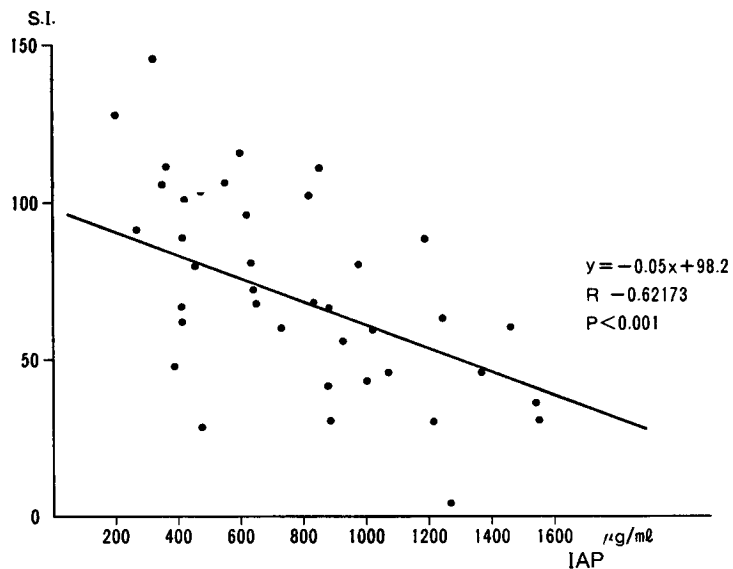


Fig. 6. Correlation between stimulation index (SI) and IAP value in patients with urinary bladder carcinoma

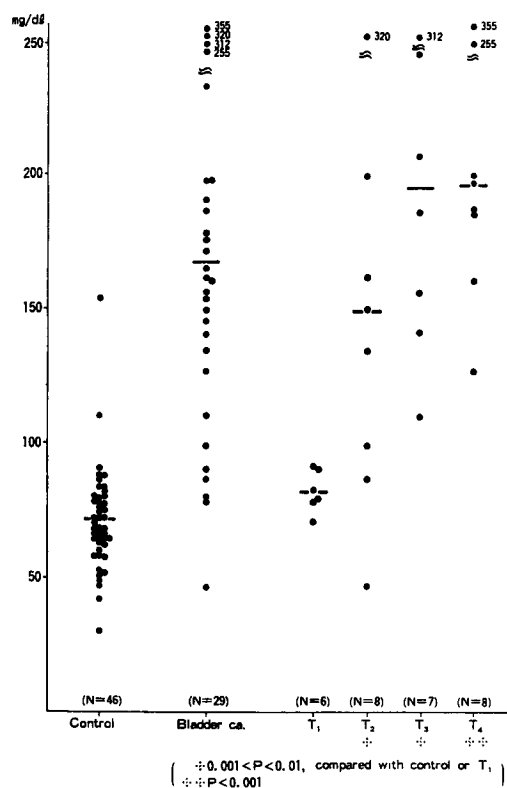


Fig. 7 ASP values in control subjects and patients with urinary bladder carcinoma

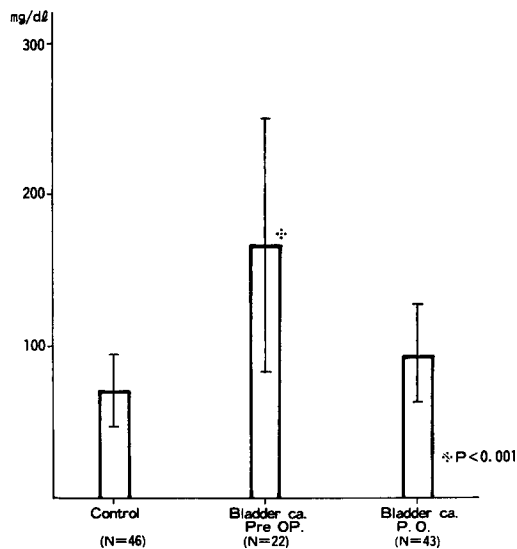


Fig. 8. Effect of operation on ASP value in patients with urinary bladder carcinoma

T2, 3, 4 群の間にはそれぞれすべて有意差を認める ( $p < 0.001$ ,  $0.001 < p < 0.01$ ). しかし T2 群と T3, T4 群の間には差を認めなかった. すなわち T2 群を境にして上昇する傾向が認められた. Fig. 8 は腫瘍摘除前後における ASP 値を比較したものである.

術前値は前述のごとく高値を示しているが、術後には対照群の値には及ばないが著明に低下している ( $p$

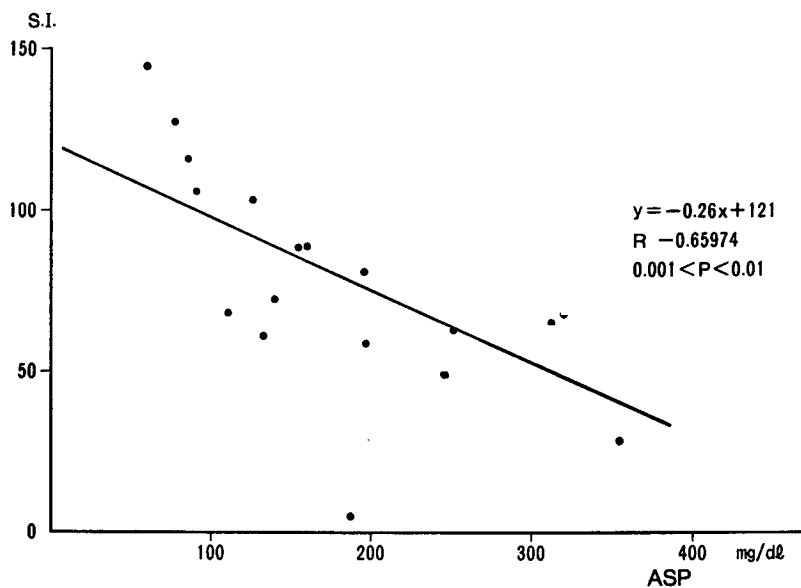


Fig. 9. Correlation between SI and ASP value in patients with urinary bladder carcinoma

<0.001). そこで IAP 値の場合と同様に、術前患者群の ASP 値と末梢血リンパ球の SI 値との相関関係を検討した。その結果は Fig. 9 に示すとおり、この二者間にも有意の逆相関関係が認められた。

### 考 察

癌患者の宿主抵抗力は癌の進行度に応じて低下するとされている。とくに細胞性免疫能は以前より癌患者免疫能（抵抗力）の指標として臨床的にも応用されてきた。しかし末期癌患者を除いて、癌患者の細胞性免疫能の低下は必ずしも免疫担当細胞の減少や活性低下などによるものではなく、細胞周囲の状況、すなわち、血清中に存在するさまざまな因子による影響のため低下するという考え方もある。今回、われわれは膀胱癌患者を対象として細胞性免疫能を抑制すると考えられている血清免疫抑制因子のうち IAP および ASP について検討し、かつリンパ球の PHA に対する反応（幼若化能、SI）との関連性についても検討した。

その結果、まず IAP 値は患者群においてあきらかに上昇しており、かつ癌の深達度が高くなるにしたがって上昇する傾向が認められた。同様な成績は胃癌についてもなされている<sup>10)</sup>。この現象は既報の SI と癌深達度との相関性（深達度が高くなるにつれて SI は低下する）と逆の関係にあり、実際、今回の成績でも SI と IAP 値との相関関係では IAP 値が上昇する症例においては SI は低下しているという逆相関関係が認められた (Fig. 6)。したがって、IAP はリン

パ球の幼若化反応に対して抑制的作用を生体内で有しているものと考えられる。文献的には菊地らは胃癌患者において IAP 値と PPD 皮内反応陽性率とは逆相関の関係にあると報告している<sup>11)</sup>。さらに手術前・後で IAP 値を比較すると術前の値に比して術後の値はあきらかに低下することがあきらかとなった。大嶋らも胃癌、乳癌、結腸直腸癌について検討し、術後7日目では IAP 値は上昇するが術後30日で手術前の値もしくはそれ以下に低下すると報告している<sup>12)</sup>。したがって、今回の成績から IAP は腫瘍そのものから産生されるのか、腫瘍がその宿主に作用して産生をうながすのかは不明であるが、腫瘍が存在すること自体と密接な関係があるものと考えられる。このことは術後の時間的経過をみた症例からも推測される。すなわち Fig. 3, 4 に示したように、stage T1, 2 の症例では術後の IAP 値が正常域を越えるものは少数例であるが、stage T3, 4 で残存腫瘍が疑われる症例では術後6カ月以上の後でも上昇する症例が認められた。公文らも IAP 値は尿路生殖器癌患者の進行度とよく相関し治癒切除後に陰性化すると報告している<sup>13)</sup>。このように IAP 値は腫瘍の消長と関連する可能性が示されたので、つぎに再発腫瘍に対する化学療法前、後における IAP 値を比較検討した。その結果、すべての症例において化学療法後 IAP 値は低下する傾向が認められた。いっぽう、*in vitro*、において制癌剤が IAP 値の測定に影響するかいなかを検討したが常用量の制癌剤濃度ではなんら影響しないことが認められ

ている<sup>14)</sup>。以上のことから、IAP 値の測定は腫瘍の消長、癌化学療法時の効果判定の補助的手段として用いるものと考えられる。

いっぽう、ASP 値も患者群において有意に上昇しており癌の深達度にもなって上昇する傾向が示され、腫瘍の摘除にて低下することが認められた。さらに SI 値との間に逆の相関関係を有していることが示され、本実験系では ASP は IAP とほぼ同様な作用を有しているものと考えられた。しかし、おのおのの

測定手技の内容を考えあわせると IAP の方がより安易な操作でおこなえる点より IAP の測定は臨床的応用が可能であると言える。ちなみに他臓器悪性腫瘍に関して IAP, ASP を測定したところ Fig. 10, 11 に示すとうり、対照群に比して腎癌、前立腺癌および睾丸腫瘍のいずれもが有意に高い値を示している。このように、IAP は特定の臓器に特異的なものでなく、また ASP もわれわれの成績では膀胱癌に特異的とはいえず、IAP および ASP は各種悪性腫瘍患者の血

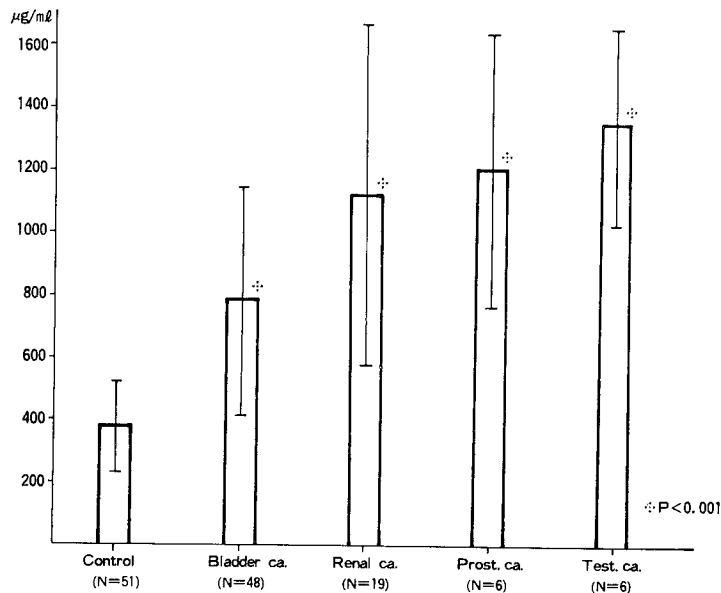


Fig. 10. IAP values in patients with urogenital malignant diseases

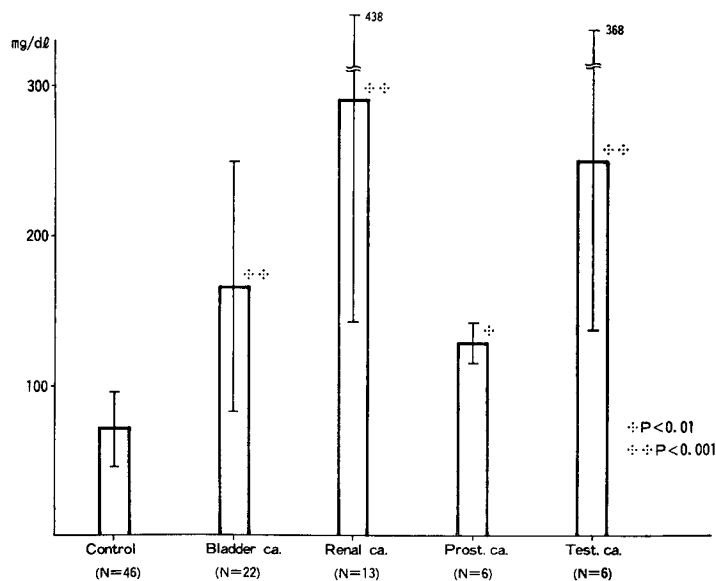


Fig. 11. ASP values in patients with urogenital malignant diseases



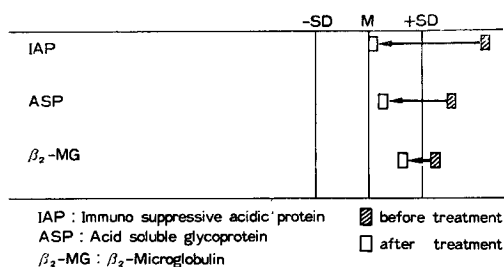


Fig. 12. Effect of chemotherapy on serum immunodepressive factors in patients with advanced urogenital malignant diseases

清学的診断の補助手段として導入されつつある。しかしながら IAP, ASP とともに悪性腫瘍以外の疾患でも上昇することが報告されている。とくに前者は感染症, 急性, 慢性肺炎, 亜急性甲状腺炎で高値を示すとされており<sup>15)</sup>, 後者は炎症, 膠原病, 腎疾患において高値を示すとされている<sup>16)</sup>。したがって, このような血清学的因子をある疾患のパラメータとして扱う場合, そのデータに影響すると考えられる他の疾患の存在を充分に考慮し, かつ目的を同じくする他のパラメータをも測定して複数のパラメータの変化をもって判断する必要があると思われる。われわれは過去に膀胱癌患者における  $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) の動行についても検討しているが<sup>17)</sup>, できる限り IAP および ASP を同時に測定して患者の免疫学的変動をより正確に把握するよう努力している。Fig. 12 は進行尿路上皮性器癌患者に化学療法を施行した場合の IAP, ASP,  $\beta_2$ -MG の変化をまとめたものである。これら3つのパラメータはすべて化学療法施行の後に減少, 低下する方向へ移行しているがその強さは IAP > ASP >  $\beta_2$ -MG の順になっていた。今後, さらに症例をかさね各種の免疫学的パラメータとこれら血清因子との関連性ならびに悪性腫瘍患者の予後との関連性についても検討していきたい。

## ま と め

1) 膀胱癌患者 48 例, 対照群 51 例について血清 IAP 値および ASP 値を測定し癌の深達度, 悪性度との関連性について検討した。

2) その結果 IAP, ASP とともに癌患者群においては対照群に比してあきらかに上昇しており, かつ癌の深達度, 悪性度ともなって上昇する傾向が認められた。

3) また, 腫瘍摘除後は摘除前に比して両者ともあきらかに低下する症例が多くみられた。

4) IAP 値, ASP 値と SI 値との間には逆の相

関関係が認められ, これら血清因子の免疫抑制作用が示唆された。

5) 癌化学療法前・後における比較では, 化学療法施行後にこれら血清因子は低下する傾向が示され, 化学療法の効果判定の補助的手段として応用される可能性が示された。

本論文の要旨は第71回日本泌尿器科学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) 森川洋二：慢性腎不全患者の免疫能に関する研究, 第1報・慢性血液透析患者における PPD, PHA 皮内反応および PHA 刺激によるリンパ球幼若化能について. 泌尿紀要 26 : 805~812, 1980
- 2) Nishio S, Morikawa Y, Horii A, Kawakita J, Nishijima T, Kishimoto T and Maekawa M : Studies on nonspecific cellular immune response in patients with urinary bladder carcinoma. Osaka City Univ Med J 24 : 51~57, 1978
- 3) 矢田純一：腫瘍患者の免疫機能. 癌と化療 7 : 1878~1883, 1980
- 4) 西尾正一：膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究. 日泌尿会誌 69 : 347~356, 1978
- 5) 漆崎一朗：腫瘍と免疫一人癌の体液性免疫抑制一. 臨泌 34 : 639~644, 1980
- 6) 田林啓二・松田好史・北目文郎・石田名香雄：癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の定量法. 医学のあゆみ 105 : 668~670, 1978
- 7) Bradford MM : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding, Anal Biochem 72 : 248~254, 1976
- 8) 乾 清茂・泊 博夫・中川裕史・野々村英二・中嶋克行：臨床検査における新しいタンパク質定量試薬. 臨床検査 試薬 3 : 372~376, 1980
- 9) ASP 研究会報告書: Acid soluble glycoproteins, 新しい血清ムコ蛋白 (ASP) の定量法とその病態解析への応用に関する検討. 1978
- 10) 古江 尚・込田暉夫・箱崎美砂子・小林弘行・本木宏昭・矢田純一・新保敏和：化学療法ならびに免疫療法での免疫学的パラメーターに関する研究, 第3報. IAP (Immunosuppressive Acidic Protein). 癌と化療 7 : 223~230, 1980

- 11) 菊地 秀・平山 隆・館田 朗・姉齒安正・菊地金男・田村啓二・松田好史・北目文郎・石田名香雄：癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の癌診断および術後経過観察への応用. 癌と化療 6 : 289~294, 1979
- 12) 大嶋一徳・清水敬生・甲田徹三・田口鍼男：各種悪性腫瘍および肝硬変患者における血清免疫抑制酸性蛋白 (IAP) について. 癌と化療 8 : 1756~1764, 1981
- 13) 公文裕巳・那須保友・吉本 純・尾崎雄治郎・松村 陽右・大森 弘之：尿路性器癌における IAP (Immunosuppressive Acid Protein) の動態. 西日泌尿 44 : 1409~1413, 1982
- 14) 和田誠次・堀井明範・柏原 昇・尾崎祐吉・西島高明・西尾正一・岸本武利：癌化学療法前・後における血中免疫抑制因子の変動. 第10回尿路悪性腫瘍研究会 1983
- 15) 松野正紀・小針雅男・小寺太郎・佐藤寿雄：免疫学的マーカー. 日本臨床 40 : 51~57, 1982
- 16) 大島一洋：ASP 研究会報告書, p12, 1981
- 17) 西尾正一・池本慎一・尾崎祐吉・和田誠次・堀井明範・川喜多順二・前川正信：膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究, 第7報. 泌尿紀要 28 : 1073~1079, 1982

(1983年10月18日受付)